

Title	尿路感染症に対するFuradantinの使用経験
Author(s)	南, 武; 千野, 一郎; 小柴, 健
Citation	泌尿器科紀要 (1961), 7(12): 1055-1061
Issue Date	1961-12
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/112231">http://hdl.handle.net/2433/112231</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

# 尿路感染症に対する Furadantin の使用経験

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室（主任 南 武教授）

教 授    南                      武  
            千    野              一    郎  
            小    柴              健

## Use of Furadantin in Urinary Tract Infections

Takeshi MINAMI, Ichiro CHINO and Ken KOSHIBA

*From the Department of Urology, Tokyo Jikei University School of Medicine  
(Director . Prof. T. Minami, M. D.)*

1) Furadantin was used in 47 patients with various urinary tract infections. The dosage was 100 mg four times a day for seven days in average. Bacteriological and clinical cure were obtained in 12 patients, improvement in 19 patients but no change was observed in 16 patients.

2) Furadantin was highly effective to the patients with Escherichia or Staphylococcus infection but was not effective to those with Pseudomonas or Candida infection.

3) Unpleasant side-effects developed in 9 of 47 patients. The reactions were mostly mild and gastrointestinal but severe headache, tinnitus, nausea and vomiting developed in an exceptional patient and was forced to discontinue the dosage.

4) Furadantin Sensi-Disc test was performed on 165 bacterial strains isolated from the patients with urinary tract infection and was found to be highly sensitive to Staphylococcus, Escherichia, Streptococcus viridans and Streptococcus hemolytics, relatively sensitive to Streptococcus faecalis, Corynebacterium, Klebsiella, Alkaligenes faecalis, Citrobacter etc., and resistant to Pseudomonas, Proteus, Cloaca and Candida.

5) Furadantin was found to be sensitive to 56% of the total 165 bacterial strains by the sensi-disc test, and when it was compared to those of the other antibiotics or chemotherapeutics, it was next to Kanamycin (73%) and was superior to Chloromycetin (49%), Erythromycin (34%), Streptomycin (30%), Terramycin (27%), Penicillin (27%), and Sulfisoxazol (6%).

6) The excretory concentration of Furadantin into the urine following the oral administration of Furadantin 100 mg was determined by bacteriological assay and it demonstrated the maximum concentration in three hours, then a rapid fall in the next hour and below the minimum inhibitory level after five hours.

As a conclusion, we believe that Furadantin is an effective chemotherapeutic agent for combating urinary tract infections.

## I 緒 言

1944年, Dodd 及び Stillman によつて Furan の 5-nitro 誘導体に広範囲の菌に対す

る発育阻止作用がある事が報告されて以来, Nitrofurane 系化合物の臨床応用に関する研究が急速になされてきた。

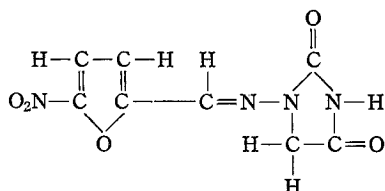
先ず Nitrofurazone が第二次大戦中、殺菌剤として局所療法に使用されたが、これは Furacine として一般に知られている。Furadantin は経口用に作られた Nitrofuran 製剤で、短時間で腸管より吸収され、高い尿中排泄濃度を示すので、主として尿路感染症の治療にその価値が高く評価され、米国に於ては 1953 年頃より有効な化学療法剤の一つとして泌尿器科領域において用いられている。

我々は最近、山之内製薬株式会社よりこの Furadantin の提供をうけ、種々の尿路感染症の治療に使用する経験を得た。更に患者尿中より分離した種々の菌に対して Disc 法による Furadantin の感受性検査を行い、それを他の化学療法剤及び抗生剤の感受性検査成績と比較検討し、又、細菌学的測定法により Furadantin の尿中排泄濃度を測定し、興味ある結果を得たので、それらの成績を併せて報告する。

## Ⅱ Furadantin の性状と作用機序

Furadantin (Nitrofurantoin) は Nitrofuran 系の化合物で、化学名は

N-(5-Nitro-2-furfurylidene)-1-aminohydantoin で、その構造は次の如くである。



分子量は  $C_8H_6O_5N_4 = 238.16$  で、安定な黄色針状結晶である。

常温では水又は尿に対する溶解度は低く、約 20mg/dl 溶解するのみであるが、小腸に見る様なアルカリ性液に対する溶解度は良く、230mg/dl である。

本剤の作用機序は従来の抗生剤やサルファ剤と異なり、細菌の呼吸酵素系の阻害、即ち細菌の dehydrogenase 系を抑制するか、Krebs cycle の初期の過程を阻害する事により細菌代謝を失調させるものと考えられており、そのため抗生剤やサルファ剤に強い抵抗性を示す細菌にも有効であり、広範囲のグラム陽性菌と陰性菌に対して発育阻止作用があると云われている。

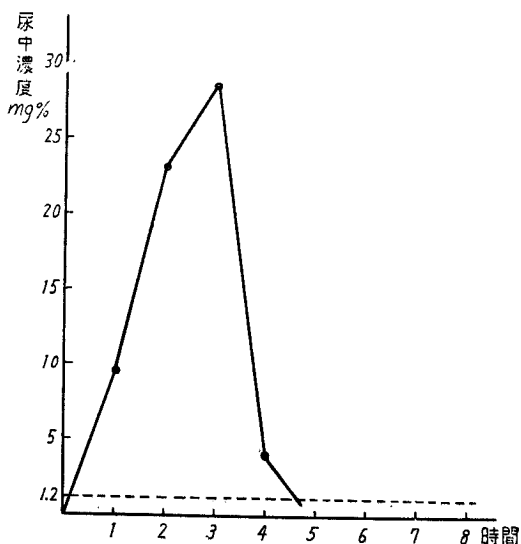
## Ⅲ 吸収と排泄

Eaton Laboratory の報告によると Furadantin は経口的に摂取された後、短時間で腸管より吸収され、30 分の後には尿中出现する。摂取量の 44% は 8 時間のうちに尿中に排泄されるが、その大部分は 4 時間で排泄させる。又、便中に排泄される量は 4% にすぎないと言う。

Mintzer et al. (1953) によれば Furadantin は in vitro では 0.7~0.6mg% の濃度で多くのグラム陰性及び陽性の菌に対して発育阻止作用を示し、一方 Furadantin の尿中溶解度は 37°C, pH 5.0 で 22.5mg%, pH 7.7 で 231mg% と比較的高い溶解度を示すので、Furadantin 投与により尿路結石を作る心配はないと云われている。

我々は本学細菌学教室の協力を得て、健康人 4 人に普通成人 1 回投与量として用いた Furadantin 100mg (1.7~2.5mg/kg) を投与し、8 時間にわたり時間を追って細菌学的測定法により尿中排泄濃度の測定を行った。Furadantin に対して比較的感受性の高い Escherichia coli B 株がこの目的の為に使用され、その in vitro での最小発育阻止濃度は 1.2mg% であった。

図 1. Furadantin 100mg 投与時尿中排泄濃度



検査成績は (図 1) に見る如く 3 時間で最高濃度 (平均 28.1mg%) に達し、4 時間で投与量の約 54% が尿中に排泄され、以後の排泄は極く僅かで最小発育阻止濃度に達しない。

以上の成績より、日本人普通成人に対し、Furadantin 1 回量 100mg の投与では尿中有効濃度は約 4 時間しか持続しないものと思われる。

## IV 毒 性

Eaton Laboratory の報告では、マウスによる毒性試験での L.D. 50 は 895mg/kg で、非常に毒性の少ない事がわかっている。

Carroll and Brennan (1954) は、25日及び35日間 Furadantin の連続投与を行つた臨床例2例に於て何ら毒性を認めず、投与前後の比較に於て、血液像、NPN、尿蛋白及び尿中赤血球に何ら認むべき変化を見なかつた。又、肝に対する毒性を調べる目的で検査した15例に於て、Furadantin 投与前後に BSP, Van den Bergh 及び cephalin flocculation test を行つた結果では、500mg/day, 平均7日の投与で何ら認むべき肝機能変化を見なかつた。又、600mg/day, 35日間連用した例に於て、BSP 値が12%の貯溜を示したのみであつたと云う。

Ford and Maluf (1954) は、Furadantin 投与の腎、肝に及ぼす影響をしらべた結果、1日 10mg/kg 以下の量で、8日以下の投与の際には何ら影響を及ぼさないと云っている。

又、Furadantin は Nitro-ring を持つ事から睾丸抑制作用が考えられ、Eaton Laboratory の報告によれば、多量投与を受けた rat では seminiferous tubules に atrophy を示すが、投与を中止すれば回復すると云う。

Nelson and Bunge (1957) によると1日約 10mg/kg の Furadantin 投与により、軽度ないし中等度の一時的な睾丸抑制作用を示すことがあるが、実際に臨床で使用される Furadantin 投与量はこれよりはるかに少量で、その場合睾丸抑制作用という事はほとんど問題にするに足らず、又、実際に Furadantin を1年間投与した2例(総投与量 50.2mg 及び 31.8mg)に於ても精液に何ら異常所見を認めなかつたと云っている。

一方、Friedgood and Ripstein (1952) は、Nitrofurantoin の睾丸抑制作用を睾丸腫瘍の治療に応用し好結果を得たと報告してをり、以後 Politano et al. (1958), Pirce et al. (1960), Hayllar et al. (1960) 等による報告もある。我が国に於ても稲田他 (1961) の3例の使用経験が報告されている。

## V 副 作 用

Furadantin 投与中、最もしばしば見られる副作用は胃障害である。Carroll and Brennan (1954) によれば、33%に悪心を見、内、嘔吐を伴つたものは1%以下であつた。Kaplan and Habgood (1954) は50例中8例(16%)に悪心を見、2例(4%)が嘔吐を伴

つた。Norfleet et al. (1953) は12%に胃部不快感を見、2%が嘔吐を伴っている。しかし、これ等の副作用はいずれも投与を中止する事によつて軽快している。Eaton Laboratory の集計によると275例中、悪心を訴えたもの10.2%、悪心及び嘔吐のあつたもの5.5%となつている。又、これら胃障害は空腹時投与したものの方が食事後投与したものより高率となつている。胃障害の他に、Carroll and Brennan (1954) は128例中、1例に播発性の斑状発疹を胸部及び上腕部に見、Draper et al. (1954) は43例中、3例に eosinophilia を伴つた皮疹の出現を見、又、Johnson and Marshall (1959) は83例中、4例に一過性の脱毛症を見、又、数例に麻疹様発疹を見た報告している。

著者等の経験した47例では皮疹の見られた例はなく、胃障害を起したものが、9例(19%)に見られ、内1例は頭痛、耳鳴、悪心、嘔吐を伴つた激しいもので投与を中断せざるを得なかつた。詳細は表1の如くである。

表1 Furadantin 400mg/day (成人) 投与による副作用

胃部不快感のみ	4 例
胃部不快感及び食思不振	3 "
胸やけ及び食思不振	1 "
頭痛、耳鳴、悪心、嘔吐	1 "
合 計	9例/47例 (19%)

## VI 試験管内抗菌力

我々は Furadantin の in vitro での抗菌力を調べるため、当教室泌尿器科患者尿中より分離した165の菌株に対して Sensi-disc 法による感受性検査を行い、更に Penicillin, Streptomycin, Terramycin, Chloromycetin, Erythromycin, Sulfisoxazol, Kanamycin の各薬剤に対しても同様に Sensi-disc 法による感受性検査を行い、その結果を Furadantin の成績と比較検討した。

Furadantin の感受性検査には BBL (Baltimore Biological Laboratory) 製の Sensi-disc (1007) を用い、阻止帯が 4mm, あるいはそれ以上の場合を感受性、4mm 以下の場合抵抗性と判定した。その他の薬剤の感受性検査には昭和ディスクを用い、その感受性判定規準に従つた。

165の菌株中、主な菌種の Furadantin 感受性に関

表2 主な尿中細菌の Furadantin に対する感受性検査成績

菌 種	例数	感受性	抵抗性	感受百分率
Staphylococcus	47	43	4	91%
Escherichia	44	34	10	77%
Pseudomonas	25	0	25	0%
Corynebacterium	6	2	4	33%
Streptococcus hemolytics	6	4	2	67%
Klebsiella	5	1	4	20%
Proteus	5	0	5	0%
Cloaca	5	0	5	0%

しての検査結果は表2の如く、尿路感染症の大部分を占める Staphylococcus と Escherichia には、それぞれ91%、77%と高率に感受性であるが、Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, 及び Cloaca には概ね抵抗性であつた。

この検査結果は他の研究者によつて発表された成績とはほぼ一致するが、Proteus に対する成績は異なる。即ち、Eaton Laboratory の報告によれば Furadantin は Proteus に対しては90%以上に試験管内抗菌力があると云い、Felton and Kemp (1955) も同様の結果を報告している。又、Carroll and Brennan (1954) の臨床例によれば、Proteus による尿路感染症の90%に有効であつたと云う。Vermeulen and Goetz (1954) は実験的尿路結石症の立場から Furadantin を検討した。即ち、Proteus の urea splitting property に着目し、あらかじめ実験的に Pro-

表3 尿中より分離せる菌株165に対する Furadantin Sensi-Disc による感受性検査、及び他の薬剤との比較

菌 種	例数	Fd		Pc		Sm		Tm		Cm		Em		Si		Km	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Staphylococcus	47	43	4	21	26	22	25	19	28	34	13	31	16	2	55	35	5
Escherichia	44	34	10	3	41	14	29	9	34	14	29	5	37	0	42	31	8
Pseudomonas	25	0	25	1	24	1	24	3	22	7	18	2	23	2	23	3	18
Corynebacterium	6	2	4	5	1	4	2	5	1	6	0	5	1	1	5	6	0
Strept. hemolytics	6	4	2	5	1	2	4	2	4	4	2	4	2	2	4	3	2
Proteus	5	0	5	0	5	1	4	0	5	2	3	0	5	1	4	4	0
Klebsiella	5	1	4	0	5	0	5	1	4	2	3	0	5	0	5	3	1
Cloaca	5	0	5	0	5	1	4	1	4	2	3	0	5	0	5	3	2
Strept. faecalis	3	1	2	2	1	1	2	1	2	3	0	2	1	0	3	2	1
Strept. viridans	2	2	0	2	0	0	2	0	2	2	0	2	0	0	2	1	0
Alkaligenes faecalis	2	1	1	1	1	0	2	0	2	0	2	1	1	0	2	1	1
Citrobacter	2	1	1	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	2	0
Rettgerella	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
Neisseria	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0
Microc. tetragenus	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Candida	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
その他菌種不明確のもの	9	2	7	2	7	2	7	2	7	3	6	2	7	0	9	7	0
計	165	92	73	44	121	49	115	45	119	81	83	56	107	9	154	104	39
		56%		27%		30%		27%		49%		34%		6%		73%	

teus 感染及び膀胱内異物を与えた rats に Furadantin を投与した結果, rats の生存率を著明に高め, その約半数を菌(一)にする事が出来, 又, 菌(一)とならなかつた例でも対照例に比し結石形成を著明に抑制したと報告している。

これらに反し, 我々の得た結果では Furadantin の Proteus 感染に対する効果は全く非観的であつた。

一方, 尿中より分離した165の菌株全体に関しては, Furadantin に感受性のもの92, 抵抗性のもの73で, その感受性率は56%であつた。これを他の薬剤の感受性率と比較してみると表3の如く, Kanamycin 73%, Chloromycetin 49%, Erythromycin 34%, Streptomycin 30%, Terramycin 27%, Penicillin 27%, Sulfisoxazol 6% の順で, Furadantin は Kanamycin に次で高率の試験管内抗菌力を示している。

## VII 耐 性 獲 得

Furadantin に対する薬剤耐性獲得に関しては「性状と作用機序」の項で述べた様な理由で, 一般に耐性菌の出現が殆ど無いと云はれている。McCrea and Anderson (1956), Seneca and Lattimer (1957), Nesbit Jr. and Young (1957) もこの点を強調している。

我々の臨床例では Furadantin 使用前に感受性検査の結果, 感受性を示した28例のうち, 治療後も菌陰性とならず, 培養の結果治療前と同じ菌種を証明し, 更に感受性検査の結果, 感受性を喪失していた例が2例あつた。

## VIII 臨 床 成 績

外国文献より一般尿路感染症に対する臨床成績の主なものを拾い挙げてみると, Carroll and Brennan (1954) は79例中, 治癒53例, 無効26例, Schmidt (1954) は50例中, 治癒36例, 有効8例, 無効6例, Kaplan and Hobgood (1954) は50例中, 30例が治癒, Chinn and Bischoff (1955) は50例中, 治癒36例, 有効10例, 無効4例, Trafton et al. (1955) は49例中, 42例に有効, McCrea et al. (1957) は100例中, 61例に有効, Norfleet (1959) は220例中, 治癒126例, 有効85例, 無効9例, 等の如くいずれもかなり高率の治療成績を報告している。

又, 最近我が国に於て報告された臨床成績を見ると, 水野等は婦人尿路感染症の21例中, 治癒15例, 佐藤等は尿路感染症26例中, 有効24例, 無効2例, 楠等は12例中, 治癒8例, 有効3例, 無効1例, 柳原等は20例中, 著効12例, 有効3例, 稍有効3例, 無効2例, 北川等は大腸菌性尿路感染症9例中, 著効4例, 一時著効2例, 不変3例, 稲田等は19例中, 著効3例, 有効9例, 稍有効3例, 無効1例, 不明3例と報告している。

我々は山之内製薬会社より提供を受けた Furadantin

表4 尿路感染症に対する Furadantin 使用成績  
(成人1日 400mg 4~17日間, 平均7日の投与による)

例数	著効	有効	無効
47	12 (26%)	19 (40%)	16 (34%)
	31 (66%)		

表 5

疾患名 治療効果	急膀胱性炎			TUR 後尿感路染			慢性膀胱性炎			結核感石を尿伴路染			慢性腎盂性炎			尿に路道合下断併部裂せ尿感			計
	著効	有効	無効	著効	有効	無効	著効	有効	無効	著効	有効	無効	著効	有効	無効	著効	有効	無効	
起因菌																			
Escherichia	5	4	1	1	3		2	2	3		2		1	1					25
Staphylococcus		2	2	1	3	1		1	1		1				1				14
Pseudomonas			1			2						1							4
Corynebacterium	1					1													2
Streptococcus viridans					1														1
Candida						1													1
計	6	6	4	2	7	5	2	3	4		3	1	1	1	1			1	47
	16			14			9			4			3			1			

tin 錠を用い、47例の尿路感染症患者に対して治療を行った。投与量は成人に対し、1回 100mg 1日4回 400mg を、短いもので4日間、長いもので17日間、平均7日間の投与を行った。

治療により臨床症状消失し、培養により菌陰性となつたものを著効、培養により菌陰性とはならないが、菌や膿球の減少、及び臨床症状の緩解を見たものを有効、何ら効果を認めなかつたものを無効、の三群に分けると表4に示す如く、著効12例、有効19例で、全例の66%に治療効果を認めた。

この47例の治療成績を疾患内容別、及び起炎菌の種類により分類してみると表5の如くであり、Furadantin は尿路感染症の過半数を占める *Escherichia* 及び *Staphylococcus* 感染症に対して高率に有効である事がわかる。これに反し、*Pseudomonas* や *Candida* 感染症に対しては全く効果は認められず、*Corynebacterium* 及び *Streptococcus viridans* 感染症に対しては稍有効であると言えよう。

## IX 結 論

1) 47例の各種尿路感染症に対し Furadantin 400mg/日、平均7日間の投与を行い、著効12例、有効19例、無効16例の成績を得た。

2) *Escherichia*, *Staphylococcus* による感染症に対しては高率に有効であつたが、*Pseudomonas* や *Candida* による感染症に対しては全く効果を認めなかつた。

3) 47例中、9例(19%)に副作用を認め、その大部分は胃部不快感及び食思不振を不訴とするものであつたが、1例に頭痛、耳鳴、悪心、嘔吐を認め投与を中止せざるを得なかつた。

4) 患者尿中より分離した165の菌株に対し Furadantin 感受性検査を行った結果、*Staphylococcus*, *Escherichia*, *Strept. viridans*, *Strept. hemolytics* に対しては高率に感受性であり、*Strept. faecalis*, *Corynebacterium*, *Klebsiella*, *Alkaligenes faecalis*, *Citrobacter* 等に対しては一部感受性のものあり、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Cloaca*, *Candida* 等に対しては全く感受性を認めなかつた。

5) 患者尿中より分離した165の菌株全体に対する Furadantin の感受性検査の結果は、

56%に感受性を示し、これを他の薬剤の結果、即ち Kanamycin 73%, Chloromycetin 49%, Erythromycin 34%, Streptomycin 30%, Terramycin 27%, Penicillin 27%, Sulfisoxazol 6% と比較すると Kanamycin に次で高い感受性率を示した。

6) 尿中排泄濃度測定の結果、Furadantin 100mg 投与では3時間で尿中排泄濃度は最高となり、4時間目には急速に低下し、5時間以後は最小発育阻止濃度に達しない。この結果、副作用がなければ1回投与量の増量、又は投与間隔を短縮する事が治療上望ましいと思われる。

以上の成績から見て、本剤は尿路感染症に対して有用な化学療法剤であると考える。

(稿を終るに臨み御援助、御指導くださった慈大細菌学教室、黒坂講師及び教室の方々に深謝の意を表します。)

## 参 考 文 献

- 1) Abrams, M. and Prophete, B.: Missouri Med., 51 : 280, 1954.
- 2) Benson, R. C. and Mitchell, J. C. Clinical Obst. & Gynec. 1 : 97, 1958.
- 3) Carroll, G. and Brennan, R.V.: J. Urol., 71 : 650, 1954.
- 4) Chinn, J. and Bishoff, A. J. : J. Urol., 74 : 411, 1955.
- 5) Diggs, E. S., Prevost, E. C. and Valderas, J. G. : Am. J. Obst. & Gynec., 71 : 399, 1956.
- 6) Dodd, M. C. and Stillman, W. B. : J. Pharmac. & Exp. Therap., 82: 11, 1944.
- 7) Draper, J. W., Zufall, R., Rosenberg, L. T. and Knight, V.: J. Urol., 72: 1211, 1954.
- 8) Felton, F. G. and Kemp, A. D.: J. Urol., 73 : 718, 1955.
- 9) Finn, J. J.: Bull. Tufts-N. E. Med. Center, 1 : 180, 1955.
- 10) Flippin, H. F. : J. Urol., 74 : 660, 1955.
- 11) Ford, R. V. and Muluf N. S. R. : J. Urol., 72: 959, 1954.
- 12) Friedgood, C. E. and Ripstein, C. N. :

- Bull. N. Y. Acad. Med., 30 322, 1954.
- 13) Grimes, W. A., Cordonnier, J. J. and Humphreys, C. F. : J. Urol., 76 : 83, 1956.
  - 14) Hasen, H. B. and Moore, T. D. : J. A. M. A., 155 : 1470, 1954.
  - 15) Hayllar, B. L., O'Neal, A. H. and Dotterer, J. A. J. Urol., 84 : 565, 1960.
  - 16) Herrold, R. D. : J. Urol., 75 : 892, 1956.
  - 17) Hofsess, D. W. : Rocky Mount. Med. J., Oct. 1956.
  - 18) 稲田他 : 泌科紀要, 第7巻, 3号, 1961.
  - 19) Jawetz, E., Hopper, J. and Smith, D. R. : A. M. A. Arch. Int. Med., 100: 549, 1957.
  - 20) Johnson, S. H. and Marshall, M. A. M. A. Am. J. Dis. Child., 89 : 199, 1955.
  - 21) Johnson, S. H. and Marshall, M. : J. Urol., 82 162, 1959.
  - 22) Kaplan, J. and Hobgood, R. : J. Urol. 72: 549, 1954.
  - 23) Karol, H. J. J. Urol., 84 120, 1960.
  - 24) 北川他 : 第254回日本泌尿器科学会東京地方会1960.
  - 25) Kolman, I. I., Gomberg, D. and Merritt, J. : Urol., 82 : 391, 1959.
  - 26) 楠, 前川 : 臨床皮泌, 第15巻, 3号, 1961.
  - 27) Lippman, R. W., Wrobel, C. J., Rees, R. and Hoyt, R. J. Urol., 80 : 77, 1958.
  - 28) Maley, M. C. and Carter, C. H. Antibiotics and Chemotherapy, 7: 211, 1957.
  - 29) Marshall, M. and Johnson, S. H. : J. Urol., 76 : 123, 1956.
  - 30) Marshall, M. and Johnson, S. H. : J. A. M. A., 169 : 169, 1959.
  - 31) Marshall, M. and Rogers, G. S. Quarterly Review of Ped., 14 : 172, 1959.
  - 32) McCrea, L. E. and Anderson, T. G. West Virginia Med. J., 52 293, 1956.
  - 33) McCrea, L. E., Anderson, T. G., Voulelis, K. N. and Troyansky, A. J. Internat. Coll. Surg., 27 : 438, 1957.
  - 34) Miller, G. H., Chapman, W. H., Seibutis, L. and Vermeulen, C. W. : J. Urol., 76: 42, 1956.
  - 35) Mintzer, S., Radison, E. R., Shlaes, W. H. and Felsenfeld, O. : Antibiotics and Chemotherapy, 3 151, 1953.
  - 36) 水野他 : 産婦人科の実際, 第10巻, 3号, 1961.
  - 37) Nelson, W. O. J. Urol., 69 325, 1953.
  - 38) Nelson, W. O. and Bunge, R. G. : J. Urol., 77 : 257, 1957.
  - 39) Nesbit, R. E. L. and Young, J. E. : Obst. & Gynec., 10 89, 1957.
  - 40) Norfleet, C. M., Beamer, P. R. and Carpenter, H. M. : J. Urol., 70 113, 1953.
  - 41) Norfleet, C. M. J. Urol., 81: 219, 1959.
  - 42) Orr, L. M., Daniel, W. R., Campbell, J. L. and Thomley, M. W. : J. A. M. A., 167 : 1455, 1958.
  - 43) Perkins, J. L. and Openshaw, C. R. J. Kansas Med. Soc., LX : 250, 1959.
  - 44) Politano, V. A., Leadbetter, G. W. and Leadbetter, W. F. J. Urol., 79 771, 1958.
  - 45) Pirce, G. B., Dixon, F. J. and Verney, E. L. : J. Urol., 84 : 569, 1960.
  - 46) Sadusk, J. F. : California Med., Feb. 1956.
  - 47) 佐藤他 : 臨床皮泌, 第15巻, 3号, 1961. 1956.
  - 48) Shatten, W. F. and Persky, L. : Am. J. Surg., LXXXVI : 720, 1953.
  - 49) Seneca, H. and Lattimer, J. K. : Arch. Pathology, 64 : 481, 1957.
  - 50) Seneca, H., Troc, O. K. and Abraham, A. J. Urol., 81 : 324, 1959.
  - 51) Stewart, B. L. and Rowe, H. J. J. A. M. A., 160 : 1221, 1956.
  - 52) Trafton, H. M., Bentner, E. H., Petronio, J. J., Lind, H. E. and Branco, M. C. : New Eng. J. Med., 252 : 383, 1955.
  - 53) Twiss, J. R., Berger, W. V., Aronson, A. R., Gillette, L. and Siegel, L. : Gastroenterology, 30 : 820, 1956.
  - 54) Vermeulen, C. W. and Goetz, R. : J. Urol., 72 : 99, 1954.
  - 55) Welling, A., Watkins, W. W. and Raines, S. L. J. Urol., 77 773, 1957.
  - 56) 柳原他 : 広島医学, 第14巻, 1号, 1961.